

MEDICAL IMPLANT

Publication number: JP2000501966T

Publication date: 2000-02-22

Inventor:

Applicant:

Classification:






- international: **A61C8/00; A61C13/20; A61F2/02; A61F2/00; A61F2/30; A61C8/00; A61C13/20; A61F2/02; A61F2/00; A61F2/30; (IPC1-7): A61C8/00; A61F2/02**

- European: A61C8/00; A61C8/00C1A; A61C8/00R; A61C13/20

Application number: JP19960522478T 19961210

Priority number(s): CH19950003565 19951218; WO1996EP05506 19961210

Also published as:

 WO9722308 (A1)
 EP0893975 (A1)
 US6132214 (A1)
 EP0893975 (A0)
 BR9612051 (A)

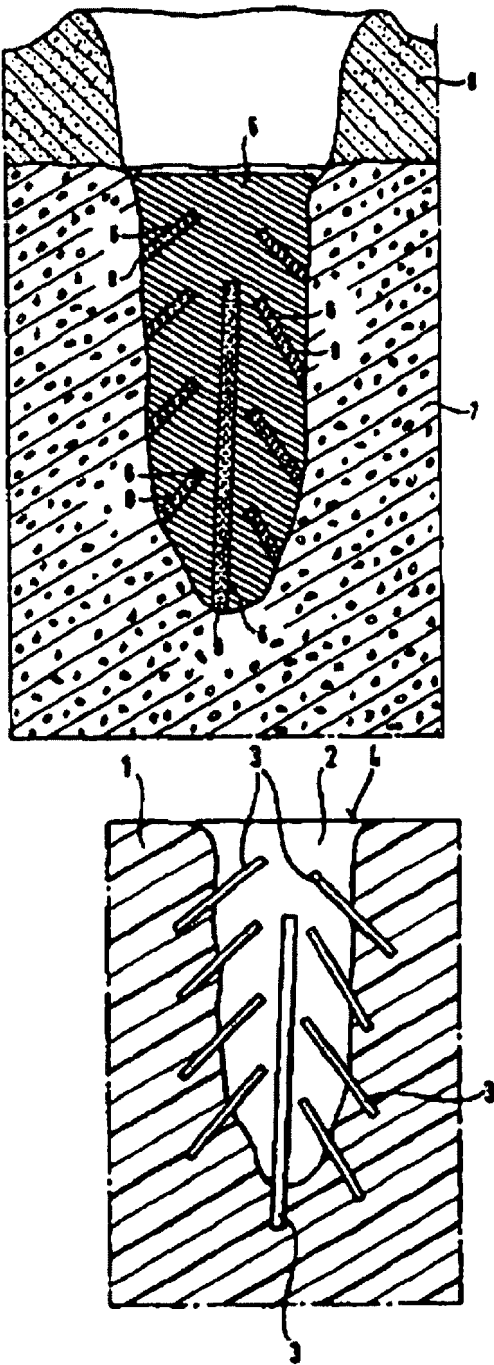
more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP2000501966T

Abstract of corresponding document: **WO9722308**

The invention relates to a medical implant, in particular a dental implant, intended for implantation in available cavities. Dental implants are implanted in extraction sockets. The implant is provided with reservoirs for a biologically active substance. An advantage of the implant is that, for dental procedures, it can be manufactured and implanted as part of a single therapeutic treatment. However, the implant can also be used as a release system for biologically active substances.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-501966

(P2000-501966A)

(43) 公表日 平成12年2月22日 (2000.2.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 C 8/00		A 6 1 C 8/00	Z
A 6 1 F 2/02		A 6 1 F 2/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願平9-522478
(86) (22) 出願日 平成8年12月10日 (1996.12.10)
(85) 翻訳文提出日 平成10年6月17日 (1998.6.17)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 6 / 0 5 5 0 6
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 2 2 3 0 8
(87) 国際公開日 平成9年6月26日 (1997.6.26)
(31) 優先権主張番号 3 5 6 5 / 9 5
(32) 優先日 平成7年12月18日 (1995.12.18)
(33) 優先権主張国 スイス (CH)

(71) 出願人 デグッサ アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 D-60311 フランク
フルト ワイスフラウエンストラッセ 9
(72) 発明者 イェンス シューク
スイス国 CH-8041 チューリヒ イム
ミッテルライムパッハ 11
(72) 発明者 ヨウコ スホーネン
スイス国 CH-8302 クローテン シャ
ッフハウザーシュトラッセ 89
(74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用インプラント

(57) 【要約】

本発明は医療用インプラント、特に所与の空間内へ装着するための歯科用インプラントに関する。歯科用インプラントは抜歯窩内へ装着される。インプラント内には生物活性の物質を受容するための受容部が設けられる。該インプラントは、歯科処置において1治療措置の範囲内でインプラントの製造と移植とを実施し得るという利点を持つ。しかしインプラントは生物活性物質のための放出系としても使用可能である。

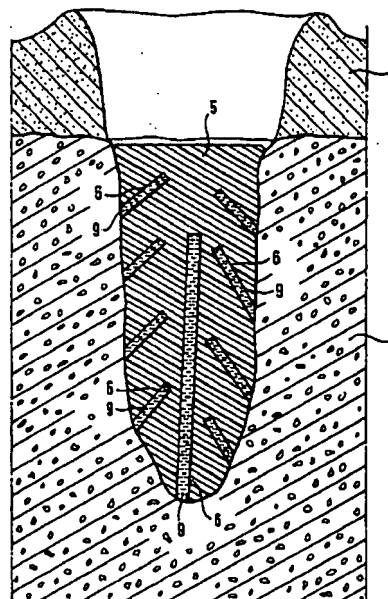


Fig. 4

【特許請求の範囲】

1. 所与の範囲を持つ空間へ装着し、かつ鑄造空所(2)を、カルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分または骨新生時に生分解性である材料またはこれらの組合せを含む凝固性のプラスチック材料で充填するための医療用インプラント(5)において、

a) 少なくとも1つの成形コア(3; 23, 24)が、該成形コアがプラスチック材料の凝固後に、形成されたインプラント(5)の鑄造空所(2)から引き抜き可能であり、かつその除去後インプラント(5)の内部領域から外面まで延びる、受容部を形成する空間(6; 19)が形成され、該受容部に生物活性の物質を充填可能であるように、鑄造空所(2)内に配置されているか、または

b) 鑄造空所(2)が生物活性の物質を有する多孔性のマトリクスを包含しており、かつこのマトリクスの中空部が凝固性のプラスチック材料で充填されていることを特徴とする、医療用インプラント。

2. 鑄造空所(2)が抜歯された歯の押し型として形成されている、請求項1記載の医療用インプラント。

3. 成形コア(3)が線材または棒状に構成され、かつ形成された受容部が通路または毛管状の空間であ

る、請求項1記載の医療用インプラント。

4. 生分解性材料として骨伝導性のポリマーを使用する、請求項1記載の医療用インプラント。

5. 受容部が生物活性物質として骨誘導性の性質を持つ作用物質を含む、請求項1記載の医療用インプラント。

6. 受容部が生物活性物質としてタイプ β (TGF- β)の転換成長因子またはその組合せを含む、請求項1記載の医療用インプラント。

7. 医療用インプラント(5)を製作するための方法において、

α') 抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所(2)を成形コンパウンド(1)内に形成し、この鑄造空所(2)内へカルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分または骨新生時に生分解性である材料を含む凝固す

るコンパウンドを充填し、少なくとも1つの成形コア（3；23，24）を、該成形コアがプラスチック材料の凝固後に、形成されたインプラント（5）の鑄造空所（2）から引き抜き可能であるように、鑄造空所（2）内に配置し、かつ成形コア除去後に、受容部としてインプラント5の内部領域から外面まで延びる空間（6；19）を形成し、形成されたインプラント（5）を鑄造空所（2）から引き抜き、かつ成形コア（3；23，24）の除去後受容部に生物学的に

活性の物質を充填するか、または

β' ）抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所（2）を成形コンパウンド（1）内に形成し、この鑄造空所（2）内へ生物活性の物質を含む多孔性のマトリクスを充填し、このマトリクスの中空部を凝固性のプラスチック材料で充填し、かつ形成されたインプラント（5）を鑄造空所（2）から取り出すことを特徴とする、方法。

8. 鑄造空所（2）内へ異物形成術の、骨一体化性の固定部材が挿入される、請求項7記載の方法。

9. 先ず複数の成形コア（3；23，24）を鑄造空所（2）内へ導入し、成形コアが、鑄造空所（2）から成形コンパウンド（1）内へまで延び、かつ鑄造空所（2）内へプラスチック成形コンパウンドを充填およびその硬化並びに形成されたインプラント（5）の鑄造空所（2）からの除去の後、成形コア（3；23，24）をインプラントから取り除くように、成形コンパウンド（1）内に配置される、請求項7記載の方法。

10. 医療用インプラントを生物学的に有効な物質の放出系として製作する、請求項7記載の方法。

【発明の詳細な説明】

医療用インプラント

本発明は、所定の寸法の空間内へ該空間を埋めるために挿入される医療用インプラントおよびこの医療用インプラントを製作するための方法に関する。

抜歯創がある場合骨が変化し、抜歯創によって生じた空間は一定時間の経過後にはもはや抜かれた硬組織に正確に一致する範囲と形状を持つインプラントでは充填することができなくなることは知られている。

例として歯牙喪失が挙げられる。歯牙喪失は外傷によって、歯が不都合な具合に折れ、かつ根破折片の維持が可能ではないときに生じる。したがって折れた歯もしくはその根破折片を抜かなくてはならない。代用物としては長い間ブリッジまたは取り外し可能な義歯が使用されてきた。これらは、固定に隣の歯を必要とし、場合によってはこれを加工しなければならないのが欠点である。この欠点を取り除くために喪失歯の場所で時に即時インプラント (Sofortimplantate) が用いられる。即時インプラントは従来前製作される、規格化された異物形成術材料からのみ製造されるので、抜歯窩 (Alveole 歯槽) が無条件に必要な、正確に適合された即時インプラントでもって充填されることは可能ではない。これによって否応なく窩とインプラン

トとの間に空間が生じる。空間は治療過程で迅速に成長する結合組織によって埋められ、結合組織は前製作された、規格化されたインプラントの完全な骨一体化 (Osseointegration) を妨げる。したがって従来使用されてきた即時インプラントの大きな割合は再び失われる。

歯牙喪失の結果は周知のように抜歯創の領域内の骨萎縮である。顎領域内の骨陥没は以下の喪失歯の代用物にとってはきわめて不都合である。骨体積の損失によって人工歯根、すなわち骨内 (enossal) インプラントの後からの移植は困難である。正常に経過する抜歯創の治療過程でも顎堤の領域内の顎骨物質は失われるので、抜かれた歯もしくはその根の位置に正確に一致する位置でインプラントを装着するのは不可能である。このようなインプラントは当初の、本来の位置に比べて水平およびまた鉛直の平面内で著しくずれる。この事実は美観と機能の双

方に不都合な作用をする。

インプラントは骨格の他の部分の代用にも使用可能である。例えば下顎が腫瘍に罹った場合腫瘍に侵された領域の顎骨が分離され、かつインプラントによって代えられる。この場合にも上記の困難が生じる。

本発明の課題は、治療に因る硬組織喪失、例えば特に抜歯実施後の骨物質の喪失とインプラントの装着との間の期間を、著しい程度の骨陥没が生じないように短縮することである。

特に本発明の課題は、骨切除の結果または特に抜歯の実施の際の硬組織喪失と正確に適合せしめられた個別のインプラントの装着とをいわゆる“カスタムメイド方式”の方向で予定の箇所で唯一の治療処置の範囲内で実施することである。

この課題は本発明によって解決される。本発明は、所定の範囲を持つ空間、例えば抜歯窩に使用するための医療用インプラント並びに該インプラントを製作する方法に関する。

本発明の対象は、所定の範囲を持つ空間へ装着し、かつ鑄造空所 (Gusshohlun 9) 2 を、カルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分または骨新生時に生分解性である材料またはこれらの組合せを含む凝固性のプラスチック (plastisch 塑性、形成の) 材料で充填するための医療用インプラント 5 において、

- a) 少なくとも 1 つの成形コア 3 もしくは 23, 24 が、該成形コアが、プラスチック材料の凝固後に、形成されたインプラント 5 の鑄造空所 2 から引き抜き可能であり、かつその除去後インプラント 5 の内部領域から外面まで延びる、受容部を形成する空間 6 もしくは 19 が形成され、該受容部に生物活性の物質を充填可能であるように、鑄造空所 2 内に配置されているか、または
- b) 鑄造空所 2 が生物活性の物質を有する多孔性のマトリクスを包含しており、かつこのマトリクスの中空

部が凝固性のプラスチック材料で充填されていることを特徴とする。

本発明は、有利に歯インプラントもしくは歯根インプラントに関する。該インプラントは例えば、歯科治療で唯一の治療処置の範囲内で個別のインプラントの

製作と移植を実施し得るという利点を有する。このようにして時間を節約し、かつ外傷的な第2の処置を回避することができる。第2の麻酔が不要であり、かつ新たな“外科的処置”により患者の付加的な負担を課すこともない。この移植手段はクリニックセンターの外部で平均的な職業的能力を持つ歯科医師によって私設診察室の範囲内で実施することができる。これは組織喪失が直ちに、しかも僅かなリスクで補綴され得るので患者から受け入れられよう。個別のインプラントの即時製造および装着によって窩部骨陥没を回避することができる。他の骨破折片も正確にフィットする (passgenau)、生体親和性 (生分解性なので) のパス体 (Passkoerper) で代用することができ、パス体は一定の構成で異物形成術材料から成る固定部材を含む。以下に本発明による変更形 a) の対象について図面に基づいて例示して詳説される:

図1は、成形コアを差し込まれた、歯根による押し型の形状の鑄造空所を示した図、図2は別の構成の成形コアを備え、生分解性の材料を流し込まれた鑄造空所を示した図、図3は成形コア引き抜き前のインプラン

トの図、図4は顎骨内に装着された図1によるインプラントを示した図、インプラントは成形コアの引き抜き後に生じた受容部を備え、生物活性の物質を含む、図5は本発明の別の実施形を示すための下顎の部分の図、図6は、切除欠損に相応するインプラントを形成するための生分解性の材料を注入された、かつ受容部形成のための成形コアを備えた成形コンパウンド (Formmasse) を示した図、図7は移植された、受容部を充填されたインプラントを示した図、図8は下顎とこの中に固定されたインプラントを示した図、図9は本発明の別の実施形による、固定部材としてのインプラントコアの断面図、図9Aは、内面を構造化された図9によるインプラントコアの変更形の図9の部分断面図、図10は図9によるインプラントコアの平面図、図11はシール板を示した図、図12は線材形の成形コアの図、図13は、平滑な壁面を持つ軸部とねじ山を持つ頭部とを持つ成形コアの図、図14は、成形コアを挿入された図9によるインプラントコアの図、図15は、成形コンパウンド内の押し型内へ挿入された図14によるインプラントコアの図、図16は、受容部を充填された図15によるインプラントの図、図1

7はカバーねじの図、図18は、受容部がカバーねじで閉鎖された、装着状態のインプラントの図、図19はインプラントコアの別の実施形の図、図20は、内室が部分的に生分解性の材料で充填された図9による

インプラントコアの図、図21は成形コンパウンド内へ挿入するためのインプラントコアの図、図22は、固定部材を備えた、生分解性の材料を流し込まれた鑄造空所の図、図23は仕上げインプラントの図、図24は移植状態のインプラントの図、図25は成形コアを備えたインプラントコアの別の実施形を示した図、図26は、成形コンパウンド中へ挿入された図25によるインプラントコアの図、図27は図25によるインプラントコアを備えたインプラントの図である。

同様に医療用インプラント5を製造するための方法も本発明の対象であり、該方法は、

α) 抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所2を形成し、この鑄造空所2内へカルシウムおよびリン酸塩をベースとする鋳物成分または骨新生時に生分解性である材料を含む凝固するコンパウンドを充填し、少なくとも1つの成形コア3もしくは23, 24を、該成形コアがプラスチック材料の凝固後に、形成されたインプラント5の鑄造空所2から引き抜き可能であり、かつ成形コア除去後に受容部としてインプラント5の内部領域から外面まで延びる空間6, もしくは19を形成するように、鑄造空所2内へ配置し、かつ成形コア3もしくは23, 24の除去後に受容部に生物活性の物質を充填するか、または
 β) 抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所2を形成し、この鑄造空所2内へ生物活性

の物質を含む多孔性のマトリクスを充填し、このマトリクスの中空部を凝固性のプラスチック材料で充填することを特徴とする。

同様に人または動物の身体の外で行われる、医療用インプラント5を製造するための非治療的な方法も本発明の対象であり、該方法は、

α') 抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所2を成形コンパウンド1内に形成し、この鑄造空所2内へカルシウムおよびリン酸塩をベース

とする鉱物成分または骨新生時に生分解性である材料を含む凝固するコンパウンドを充填し、少なくとも1つの成形コア3もしくは23, 24を、該成形コアがプラスチック材料の凝固後に、形成されたインプラント5の鑄造空所2から引き抜き可能であるように、鑄造空所2内に配置し、かつ成形コア除去後に、受容部としてインプラント5の内部領域から外面まで延びる空間6, もしくは19を形成し、形成されたインプラント5を鑄造空所2から引き抜き、かつ成形コア3もしくは23, 24の除去後受容部に生物学的に活性の物質を充填するか、または

β') 抜歯された歯または骨切除片による押し型の形状の鑄造空所2を成形コンパウンド1内に形成し、この鑄造空所2内へ生物活性の物質を含む多孔性のマトリクスを充填し、このマトリクスの中空部を凝固性のプラスチック材料で充填し、かつ形成されたインプ

ラント5を鑄造空所2から取り出すことを特徴とする。

方法の特に有利な変更形は、先ず複数の成形コア3、もしくは23, 24を鑄造空所2内へ導入し、該成形コアが、鑄造空所2から成形コンパウンド1内にまで延び、鑄造空所2内へのプラスチック成形コンパウンド充填およびその硬化並びに鑄造空所2からの形成されたインプラント5除去の後、成形コア3、もしくは23, 24をインプラントから除去するように成形コンパウンド内に配置されていることを特徴とする。

図1～14には本発明の第1の実施形並びにその製法が示されており、インプラントは歯の抜歯によって生じた骨欠損部を充填するものである。

図1：

先ず該当する歯が慎重に抜かれる。破折がある場合には破片、特に歯根は集められて接着される。歯の汚染された根表面は無菌的、機械的かつまたは化学的に清浄される。次いで歯は自体公知の形式で成形コンパウンド1内へ歯頸まで押し込まれる。成形コンパウンドは公知の形式の滅菌、弾性の成形材料、例えばアルギン酸塩、付加および縮合架橋シリコーン、ポリエーテル等である。成形コンパウンド1の凝固後歯が引き出され、こうして成形コンパウンド1内に製造すべき歯

科用インプラントの押し型の形状の鑄造空所2が形成

される。

今度はこの成形コンパウンド内へ、線材もしくは平滑な面を持ち、破断に強い材料製の棒の形状の複数の成形コア3が鑄造空所から挿入される。成形コアなる用語は、充填可能な受容部もしくは空間のためのスペースを保持するものとして使用可能である物体および装置を包含する。線材形もしくは棒形の成形コア3は、これらが歯槽縁のレベル4に達しないように配置される。したがって成形コンパウンド1内には鑄造空所2が形成され、この鑄造空所内に成形コア3は、図1に示されているように配置される。

次いでこの鑄造空所2へカルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分または骨新生時に生分解性である材料またはこれらの組合せの凝固性のプラスチック材料を流し込む。

カルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分を含むプラスチック材料(CPHC:リン酸カルシウム水硬セメント)はヨーロッパ特許出願416761に記載された方法によって一部中和されたリン酸塩鉱物とカルシウム塩を組み合わせることによって得られる。適切なリン酸塩鉱物は例えば

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [MCPM]、 $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [DCPD:ブルシット (Brushit)]、 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_8 \cdot (\text{OH})$ [CDHA:カルシウム欠乏ヒドロキシアパタイト]、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [α -または

β -トリカルシウムホスフェート:TCP]、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ [OHAP:ヒドロキシアパタイト]、 $\text{Ca}_{28}(\text{PO}_4)_{13}(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_3$ [CHAP:カーボネート化ヒドロキシアパタイト]、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ [CPP:カルシウムピロホスフェート]、 $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ [CSH:“焼石膏”]、 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [CSD:石膏]、 CaCO_3 [CC:カルシット (Calcit)] またはこれらの混合物である。

次の量比を持つカルシウムおよびリン酸塩をベースとする鉱物成分を含むプラスチック材料が優れている: β -TCP 60%~80%、MCPM 40%~2

0%、 $P_2O_7^{4-}$ および SO_4^{2-} イオンを含む水性溶液並びにセルロースエーテル、例えば HPMC (0.5%~1.0%) または多糖類のタイプの添加剤。

骨新生に適する材料は骨促進 (osteokonduktiv) 特性を持ち、有利には生分解性、かつ生体親和性である。骨伝導性 (osteokonduktiv) 材料は骨修復 “Guided Bone Repair (GBR)” に際して骨新生のための構造の形成を制御する。

生分解性および生体親和性の材料は一般に公知であり、例えば次のタイプの脂肪族ポリエステル：ポリマーのポリグリコール酸 (PGA=ポリグリコール酸) またはポリラクテート (PLA=ポリ酪酸) またはこれらのコポリマー (PGA/PLA)、エナンチオマー形および異なる比のラセミ混合物例えばポリ-L-ラ

クテート (PLLA)、ポリ-D-ラクテート (PDLA)、ポリ-DL-ラクテート (PDLLA)、L-ラクテート/DL-ラクテートまたはL-ラクテート/D-ラクテートである。これらの物質は生分解性であるのみならず、生体親和性でもある。PGAおよびPLAは人体において代謝路を持つ。さらにPGAおよびPLA-物質は免疫原ではない、すなわち哺乳動物ではこれらの物質に対して免疫反応は惹起されない。例えばバイオフィックス[®] (BioFix[®]) のタイプの製品が好適であり、これはバイオサイエンス社 (Firma Bioscience) から販売されている (SF-33721タンパー (Tampere))。

骨伝導性を持つ適当な脂肪族ポリエステルは、さらに、PLA-コポリマー、例えばラクテート/テトラメチレングリコリドコポリマー、ラクテート/トリメチレンカーボネートコポリマー、ラクテート/ α -バレロラクトンコポリマー、ラクテート/ ϵ -カプロラクトンコポリマー、ポリデブシペプチド (グリシン-DL-ラクテートコポリマーまたはPLA/エチレンオキシドコポリマー (PLA/PEO)、ポリラクチド-ポリグリコリド-コポリマーまたはポリラクチド-エチレンオキシド-コポリマー、またはポリヒドロキシアルカノエート、例えばPHB [ポリ(β -ヒドロキシブチレート)]、PHB/PHA (ポリヒドロキシブチレート/-バレレート)、PCL [ポリ(ϵ -カプロラク

トン)]、PDS [ポリ(p-ジオキサノン)]、ポリ無水物、ポリ-リンゴ酸 (

β) またはポリリンゴ酸エステルである。

骨伝導性を持つ骨新生に適切な材料はさらに例えばポリビニルアルコール (PVA) ベースのビニルポリマー、ポリ- β -マレイン酸、脂肪族ポリアミド、脂肪族ポリウレタン、例えばポリエチレン-グリコール- (PEG) -ジオールおよびポリカプロラクトン-ジオールからのポリウレタンおよびジイソシアネート、例えば1, 4-メチレン-ジイソシアネート、ポリオルトエステル、例えばアルザマー[®] (Alzamer[®]) (アルザコーポレーション社Alza Corp.) またはDETOSUタイプのもの、脂肪族ポリ無水物、ポリペプチド、例えば合成ポリアミノ酸およびポリ- α -アミノ酸、例えばポリ- β -リシンまたはポリベンジルグルタメート、ポリホスフェート、多糖類、例えばデキストラン誘導体、キチン-およびキトサン誘導体またはヒアルロン酸エステル (Hyaluronsaeureester)、変性タンパク質、例えば架橋コラーゲンまたはフィブリン (Fibrin) または変性炭素水和物ポリマー (Kohlenhydratpolymere) である。

さらにこれらの混合物、“複合物”、並びに上記のポリマーおよびコポリマーのブロックコポリマーおよびグラフトコポリマーが好適である。

上記のプラスチック材料は適当な充填装置、例え

ばインジェクション装置によって鑄造空所2内へ導入することができる。

図2：

図2は生分解性材料を流し込まれた鑄造空所を示し、鑄造空所はプラスチック材料の凝固後インプラント5の形状を有する。成形コア3はここでは図1による構成に対して別の配置および構成を持つ。

図3：

インプラント5となる材料の凝固後インプラントが成形コア3と一緒に鑄造空所2から引き出される。次いで線材形の成形コア3がインプラント5から引き抜かれる。こうしてインプラント5内に通路または毛管状の空間または中空部6が形成され、これは生物活性の物質（いわゆる活性物質）の受容部として働く。

適当な生物活性の物質が受容部内へ充填される。該物質は骨誘導性 (osteoinduktiv) を持ち、かつ隣接細胞の生物学的挙動に影響を与えることができ、例え

ば間葉細胞、内皮細胞組織、周皮細胞、破骨細胞、造骨細胞等の形成によって細胞分割または骨形成を刺激する。骨誘導性を持つ適当な生物活性の物質は、例えばホルモン、蛋白、または蛋白または脂質ベースの成長因子（これらは表皮成長因子（EGF）、血管表皮成長因子（VEGF）、線維芽細胞成長因子（FGF）、血小板誘導成長因子（PDGF）、転換成長因子（Transforming Growth Factor）- β （TGF- β ）、

例えばTGF- β -1, -2または-3のタイプ、インシュリン様成長因子（IGF-IおよびIGF-II）、神経成長因子（NGF）、骨モルホゲン（Bone Morphogenic）蛋白（BMP）、例えばBMP-3（オステオゲニン（Osteogenin）、BMP-2（BMP-2A）、BMP-4（BMP-2B）、BMP-5, -6, -7（オステオゲニック（Osteogenic）蛋白-1）の概念で知られている）、並びに蛋白（これらは副甲状腺ホルモン（PTH）、例えばPTH-フラグメント、例えばPTH-1-34およびその誘導体、副甲状腺ホルモン関連蛋白（PTHrP）、例えばPTHrP-フラグメント、例えばPTHrP-1-34およびその誘導体、オステオグリシン（Osteoglycin）、軟骨誘導因子および骨格成長因子の概念で知られている）である。脂質ベースの骨成長因子はプロスタノイドを包含し、これはプロスタグランジンA, D, E, F, Iおよびその誘導体並びにプロスタサイクリンの概念で知られている。

転換成長因子タイプ β （TGF- β ）の性質を持つ蛋白（作用物質成分）が公知であり、ロバーツ（A.B.Roberts）、スポーン（M.B.Sporn）共著の包括的な論文“The transforming growth factor- β s”（Handbook of Experimental Pharmacology所収）、“Peptide Growth Factors and Their Receptors”（ロバーツ（A.B.Roberts）、スポーン（M.B.Sporn）共著。41

9～472頁。Springer Verlag（ベルリン、N. Y.）発行）に記載されている。

ヒト源のタイプTGF- β の蛋白が公知であり、かつコックス（D.A.Cox）の包括的な論文“Transforming Growth Factor- β 3”（Cell Biology International

7、19 (5) : 367~371 (1995) 所収) に記載されている。

タイプTGF- β の組み換え形蛋白が公知であり、かつ次の包括的な論文に記載されている：ブードレル (Lionel Bourdrel) 他著 “Recombinant Human Transforming Growth Factor- β 1 : Expression by ChineseHamster Ovary Cells, Isolation and Characterization, Protein Expression and Purification 4 : 130~140 (1993)” ; シュルネッガー (M.P.Schlunegger) 、グリュッター (M.G.Gruetter) 共著 “An unusual feature revealed by the crystal structure at a resolution of human transforming growth factor- β 2、Nature 358 : 430~434 (1992)” ; ルンサー (S.Runser) 、ツエルレッティ (N.Cerletti) 共著 “Transforming Growth Factors- β : conformational stability and features of the denaturation of recombinant human transforming growth factors- β 2 and β 3。Biotechnol.Appl.Biochem.22 : 39~53 (1995)”

TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF

- β 5 および骨モルホゲン蛋白 (BMP) から成るグループから選択されたタイプ β (TGE- β) の転換成長因子の性質を持つ蛋白が知られており、かつキングスリー (D.M.Kingsley) の包括的な論文 : “the TGF- β superfamily : new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms, Genes and Development 8 : 133~146 (1994)” に記載されている。

上記の受容部内へ充填することができる他の物質は、骨吸収を抑制する活性物質、例えばタイプ：アレジア r のビスホスフォネート、ニトレート、例えばニトログリセリン、イプリフラボン (Ipriflavon) 、核れせぶたを結合する作用物質、例えばエストラジオール、骨マトリクス分解性の酵素をブロックする酵素抑制剤、例えばコラーゲナーゼ-抑制物質、ストロメリシン (Stromelysin) -抑制物質、カテプシン L、K-抑制物質、破骨機能を抑制する物質、例えばカルボアンヒドラーゼ-抑制物質または破骨性プロトンポンプの抑制物質等である。

他の活性物質は、インプラント病原体 (菌周病病原体に対して作用性を持つも

の、例えば抗生物質、抗体（単一、多クローン）、炎症抑制物質、プロスタグランジン抑制剤、免疫抑制作用を持つ作用物質、例えば（バイオ）合成イムンサプレッシバ（Immunosuppressiva）、血管新生促進作用を持つ作用物質、例えば血

管形成物質、灌流促進作用物質、または鎮痛剤である。インプラント挿入前に投与すべき生物活性物質またはこれらの物質の組合せを受容部6内へ充填する。上記の生物活性物質は例えば従来の医療用インジェクション装置を用いて受容部内へ充填することができる。

生物活性物質で充填されたインプラントは放出系（投与ユニット）を形成する。放出系は放出すべき物質容量を含有し、かつこれを決められた時間内で放出する。この規定の意味における放出系は投与すべき物質を1用量単位またはその数分の1または数倍量を含有する。放出は自然に、例えば体液の作用によってこの系の拡散または侵食によって行うことができる。

図4：

顎骨7内の窩内へぴったりフィットするインプラント5を挿入する。図4には付加的に歯肉8が示されている。移植されたインプラントから物質9が放出される。

特に放出系として使用するのに好適である本発明の他の実施形が図5～図9に示されている：

図5：

図5は、腫瘍11が形成された下顎10を示す。腫瘍11で侵された骨部分12が下顎10から除去され、次いで成形コンパウンド1内に押し型が形成される（図6参照）。鑄造空所2内には成形コア3が、これらが端部でもって成形コンパウンド1内へ突入するよう

に配置されている。図6に示された成形コア3の配置は例にすぎず、変更し得る。成形コア3の導入の後鑄造空所2に生分解性の物質を流し込む。該物質が凝固してインプラント5となる。

図6：

図6の図面に示された、下顎10から取り除かれた骨部分12は図5の図に対して180度回転せしめられて成形コンパウンド1内へ押し込まれており、そのため図6による図では骨部分12の上方の丸みある区分は図6の成形コンパウンド1内で下側にある。成形コア3の取り外し後にインプラント5内に残る空間または受容部6は上記のように1以上の活性物質9で充填される。

図7：

インプラント5は図7に示されているように下顎10内の予定の場所へ移植される。

図8：

必要によりインプラント5をプレート13によって顎骨内に固定することができる。プレート13およびこれに配設されるねじ14も生分解性の物質から製作することができる。

図9～図18を基に本発明の別の実施形が記載される：

図9：

図9はインプラントコアの断面図である。インプラン

トコアは同時に固定部材として働く。固定部材なる概念は、インプラントの骨内部分（顎骨内部）を示し、該部分はインプラント構造の顎骨から突出した部分（可視のインプラント部分）を受容する。このようなインプラントコアは異物形成術の、骨一体化性の材料、例えばチタン、フリアライト（Friallit）等から製作される。インプラントコアは内部空間15を持つ縦長の中空体18の形状を持つ。外面は例えばねじ山16の形状に構造化されている。他の構成は内面の構造化も配慮する。内部空間15の上端にはめねじ17が形成されている。中空体18の壁内には内部空間15に平行に延びた中空部19が設けられ、かつ上方で開いており、下方では、すなわちめねじ17から遠い方の端部では閉じられている。内部空間15に対する平行配置に代わる別の配置の中空部19も可能である。図9からは、中空体18が下端、すなわち根の先端へ向かって細くなっているのが判る。上方の拡大端部、すなわち歯槽縁の領域のめねじ17は活性物質の受容部の閉鎖部材としてのみならず、後述されるように、後からの、歯の再製作時にお

ける上部構造 (Suprastruktur) の固定のためまたはインプラントの補助でのプロテーゼの固定にも役立つ。中空体 18 の壁内の中空部 19 は、これがねじ山 16、もしくは中空体 18 のその都度の構造部の波底と交差するように配置される。さらに壁内にパーフォレーション 20 が存在してい

て良く、パーフォレーションは中空部 19 から中空体 18 の外面へ延びる。

図 9 A :

パーフォレーションの別の配置が図 9 A に示されている。図 9 A は図 9 の部分である。この構成では中空体 18 の内面も構造を付けられている。ここではもう 1 つのパーフォレーション 20 A が設けられ、これは中空部 19 から中空体 18 の内面まで延び、すなわち中空部 19 は中空体 18 の内部空間 15 と結合している。中空体 18 の内面だけが適当に構造を付けられた構成も考えられる。

図 10 :

図 10 は図 9 によるインプラントコアの平面を示す。

図 11 :

図 11 はシールリング 21 を示す。シールリングは中空体 18 上部の凹所端部区分 22 内へ挿入するためのものである。このシールリング 21 はシリコンゴムまたは軟質金から製作されるかまたは塑性シール性の金属隆起部を有しており、したがってシールリング 21 が挿入された状態でシールリングは領域 22 A において中空部 19 および中空部 15 への入り口開口を外部の影響、例えば病原体 (細菌、真菌、ウィルス等) の侵入から確実に閉鎖する。

図 12 :

図 12 は線材形状の成形コア 23 を示す。この成形コ

アの直径は、その都度の中空部 19 内へ押し込むことができるように設定される。

図 13 :

図 13 には別の成形コア 24 が示されている。該成形コアは軸部 25 と頭部 26 とから成り、頭部はおねじ 26 A 並びに上面にねじ回し様の工具を受容するため

のスリット27を備える。

図14：

インプラントの製作には、先ず軸部25と頭部26を有する成形コア24が中空体18の内部空間15内へねじ込まれる。さらに線材形状の成形コア23が相応する中空部19内へ押し入れられる。次いで最初の行程で、矢印Aの方向に下方から最初の量のプラスチック生分解性物質が内部空間15内へ導入される。

図15：

成形コンパウンド1内にはインプラントによって代えられるべき歯根の押し型、すなわち鑄造空所2が形成されている。第2の工程で鑄造空所2内へ第2の量の生分解性物質が充填され、かつ第3の工程で成形コア23、24を備え、既に内部に充填された中空体18が第3の工程で依然として流動性である生分解性物質内へ押し入れられる。充填のために生分解性物質はその構造に応じて熱（特別な適用噴射または他の方法で）によって流動化せしめられるか、または室温で流動性または塑性形で存在する。硬化もしくは凝固は熱可

塑性物質の冷却または化学反応によって行われる（例えば2-成分反応、光化学または重合等）。図15から、中空体18の外壁と成形コンパウンド1内の鑄造空所2の内壁との間の空間がこの物質によって充填されている様子が分かる。物質の凝固後内部に中空体18が埋設されたインプラント5が生じ、中空体は成形コア23、24をまだ支持している。インプラント5は成形コンパウンド1から取り出され、次いで線材形の成形コア23および成形コア24がインプラント5から引き出されるか、もしくはねじを外される。

図16、図17：

残った空間6内に上記の生物活性物質を充填することができる。空間6はカバーねじ28（図17）によって上方で閉鎖される。これによってインプラント5が形成され、インプラントは内部に異物形成固定部材（中空体18）を有し、固定部材は生分解性の物質によって包囲されている。活性物質のための受容部19、15が存在する。抜かれた歯根に相応する、解剖学的に模造されたインプラントは抜歯窩への装着用である。

図18：

図18は顎骨7内へ装着されたインプラント5を示す。歯肉も示されている。カバーねじ28と中空体18との間にシールリング21が配置され、シールリングは外部からの影響、例えば細菌を阻止する。

インプラント5は抜歯窩に正確にフィットし、かつこれは周囲の骨との密着によって*per primam*に治癒が行われる。生分解性の物質は吸収し始める。生分解過程によって受容部が開かれると、成長因子およびまたは活性物質が解放される。これによって促進され、かつ制御された骨新生および異物形成インプラントコアの質的に最適化された骨一体化が達成される。

以下図面19～24を参照しながら別の構成が説明される：

図19：

骨一体化性の材料から成る中空体18は中央に内部空間15を持つ。上記の実施例に従って構造化された外壁に沿って縦長の中空室19が延びている。中空室19は構造化外壁面の波底と交差しているので、パーフォレーション20が形成され、パーフォレーションは中空室19と中空体18の外壁面とを結合する。内部空間15の内壁面では外面までの貫通部またはパーフォレーション29が形成され、このような貫通部29は他の実施形でも存在していてよい。後に固定部材として働く中空体18は上方にねじ山30を有し、ねじ山へは一時的にカバーねじ31を結合することができ、ねじ山30は後からの歯構造の固定に使用される。

内部空間15内にはグリップを備えた棒状の成形コア24Aが差し込まれており、成形コアはハンドグリップ32で終わっている。外壁に沿って延びた中空室

19は下方から線材形の成形コア23Aを差し込まれ、成形コアは下端に尖った端部33を有している。

図20：

第1工程として、下方の開口34からおよび貫通部29を通して生分解性の物質が成形コア24Aと中空体18の内壁面との間の環状空間内へ噴射される。この物質の凝固後成形コア24Aが引き出され、その結果内部空間15内では生分解

性の物質の層35が得られる。

図21：

中空部6内へ第1の量の上記の活性物質9が充填され、かつ中空部6は下方で栓状の閉鎖部材36によって閉鎖される。閉鎖部材36は同様に生分解性物質から製作される。

図22：

代用すべき歯根から成形コンパウンド1内に公知の形式で押し型、すなわち鑄造空所2が形成される。生分解性物質が鑄造空所2内へ充填され、次いで図21によるインプラントコアが鑄造空所2内へ挿入される。その際に線材形の成形コア23は先端部33でもって成形コンパウンド1内へ導入される。

図23：

充填された生分解性の凝固もしくは硬化の後、形成されたインプラント5が鑄造空所2から除去され、かつ線材形の成形コア23Aが下からインプラントコアか

ら引き抜かれ、それぞれ医薬物質が存在する空間19内へ充填される。充填された空間19の下方の開口37は次いで閉鎖される。そのためには例えば回転する歯科医用工具、例えばらい状バーを用いて開口37の領域で摩擦熱を発生させ、これによりこの箇所で生分解性物質が溶融し、開口37は閉鎖される。

図24：

製作されたインプラント5は図24によれば抜歯窩内へ移植することができる。

図25～27に基づいて別の実施形が説明される。

方法工程は上記の方法工程に類似している。したがって以下では方法については簡単に説明される：

図25：

中空体18もしくはインプラントコアは図19による実施形と類似のものである。しかし棒状の成形コア24は下方でハンドグリップではなく、先端部38で終わっている。

図26：

成形コンパウンド1内の鑄造空所2内が生分解性物質で充填された後、中空体1

8は鑄造空所2内へ挿入される。その場合にすべての成形コア23, 24は先端部33, 38でもって成形コンパウンド1内へ突き刺される。生分解性の物質の凝固もしくは硬化後、成形コア23, 24がインプラント5から下方へ引き抜かれ、かつ生じた空間、すなわち受容部に適切な医薬物

質を充填する。次いで内部空間15が下方で栓状の閉鎖部材36によって閉鎖され、かつインプラントコアの外壁面に沿って延びる空所19は下方の開口37の所で摩擦熱によって一緒に熔融され、これにより図27によるインプラントが得られる。

図27：図25によるインプラントコアを備えた仕上げインプラント：

図示されない別の変更形において、成形コアを鑄造空所2内へ導入する。成形コアは鑄造空所2の上方の表面から垂直に最深部まで延びる。この成形コアは成形コンパウンド1内へ、鑄造空所(2)内へプラスチック材料充填およびその硬化並びに形成されたインプラントの成形コンパウンドからの除去およびインプラントから成形コアの取り除きの後成形コアの箇所で場合によりねじ山を備えるピン(固定ピンもしくは固定ねじ)が挿入されるように配置される。ピンは生体親和性の、しかし骨一体化性ではない物質、例えば高級鋼製である。ピンの軸部における直径は成形コアの直径よりも小さい。この場合空間が形成され、これは生物活性の物質で充填し得る。別の構成ではねじ山を備えるピンの軸部が成形コアよりも長く、かつねじ山でもって鑄造空所(2)の最深部と交差してもよい。このように延長された、ねじ山自体で切って行く固定ねじは抜歯窩の最深部を越えて顎骨内へねじ込まれる。

治癒期において、生分解性の物質は生物活性物質の

作用下に骨物質によって代えられると、固定ねじは全面的に骨物質によって包囲される。このねじは骨一体化性ではないので、取り外すのは容易である。顎骨内に残った通路は、正確にフィットする固定部材の自然な、正しい軸方向(in natürlicher, achsenngerechter Richtung)の挿入を可能にする。あるいはこの代わりに、適切な形状の骨一体化性の固定ねじを顎骨内にそのままにしておき、か

つこれに固定部材としてインプラントスーパー構造を備えることができる。

この変更形の利点は、1 治療処置で抜歯および移植を実施することができることである。インプラントの表面に生物活性物質が存在することによって隣接する組織の特に効果的な傷の閉鎖並びにインプラント固定部材の迅速な骨一体化が起こる。

以下変更形 b) による本発明の対象が詳説される。

鑄造空所 2、例えば抜歯窩は上記の図面に示されている。成形コアを備えた図示の配置の代わりに、抜歯窩または成形コンパウンド内に形取られた抜歯窩を合成ポリマーまたは天然の材料から成る多孔性のマトリクスの物質で充填することができ、マトリクスは生物活性物質を含み、かつこのマトリクスの中空部を凝固性、プラスチック材料で充填する。適切な合成ポリマー材料は有利にマクロ構造のものであり、かつポリマー材料から成る、多孔性骨格構造を持つスポンジ状の構成体として理解することができ、この中では互い

に結合された空間と孔が分散されている。適切な物質は例えばポリカーボネート、ポリオルトエステル、PGA、PLA またはこれらの混合物等である。このような実施形は特に、放出すべき生物学的作用物質をその放出までポリマー構造内に固定する放出系として好適である。

天然材料から成る多孔性のマトリクスは有利に象牙質マトリクスであり、これは歯または歯片の抜去により得られる。

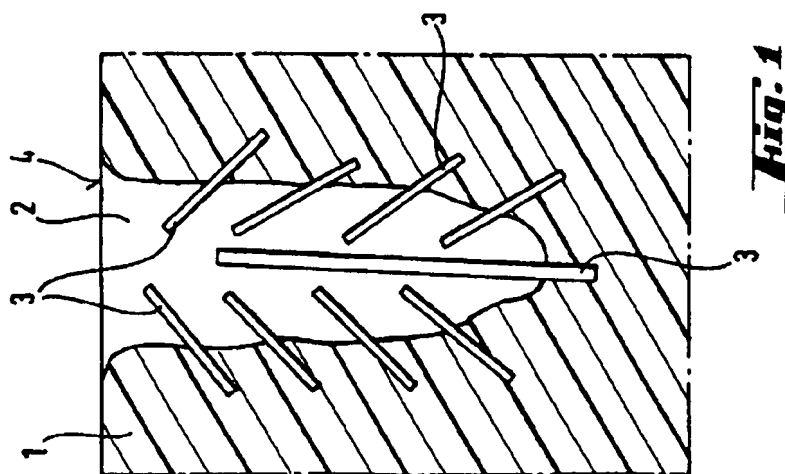
患者に好適な材料から成る象牙質マトリクスの製造については例えば以下に記載される：ベッショー (K. Bessho) 他 (J.Dent.Res.1991,70:171~175) によって記載された方法によって機械的にセメント質および歯髄を除去する。粉碎器内で歯材料を約 1 mm^3 の粒径に得られるまで粉碎する。粉碎物を温水で洗浄し、クロロホルム/メタノール-溶液 (1:1:) で 12 時間脱脂し、かつ 0.5 モル HCL-溶液で 72 時間 4℃ で脱灰する。脱灰された物質を再度 6 時間クロロホルム/メタノール-溶液 (1:1:) 中で 12 時間脱脂し、24 時間 2 モルの塩化カルシウム-溶液で、4 時間 0.5 モルの EDTA-溶液で pH 7.4 で、24 時間 8 モルの塩化リチウム溶液で処理し、かつ蒸留水で 4℃ で洗浄する。こ

うして前処理された物質を96時間4℃で20倍の容量の4モルのグアジニン-HCL-

溶液で抽出する。抽出物を遠心分離し(10000g、30分、4℃で)、かつ濾液を限外濾過(Diaflo-ダイヤフラムYM-10; 10000モル重量フラクション、Amicon Ireland)によって濃縮する(1:5)。濃縮物へ3ポーションの-20℃に冷却されたエタノールを加える。混合物を12時間4℃で放置し、混合物を遠心分離し(10000g、30分、4℃で)、エタノール含有濃縮物並びにエタノール性の残滓を得る。残滓を蒸留水で洗浄し、かつ10倍容量で4℃で72時間、沈積物の形成が終了するまで透析する。この場合蒸留水は12時間毎に交換する。透析残滓を水溶性と非水溶性フラクションに分離するために遠心分離し(70000g、30分、4℃で)、凍結乾燥し、かつ重量を測定する。

成形コンパウンド内において抜歯窩に合わせて作られた鑄造空所へPGA/PLA-コポリマーと、象牙質から成るマトリクス材料(BMPを含む)とから成る混合物を流し込み、上記の方法で固定部材を備える歯根インプラントを形成する。該インプラントは顎骨内の予定の箇所に装着される。

【図1】



【図2】

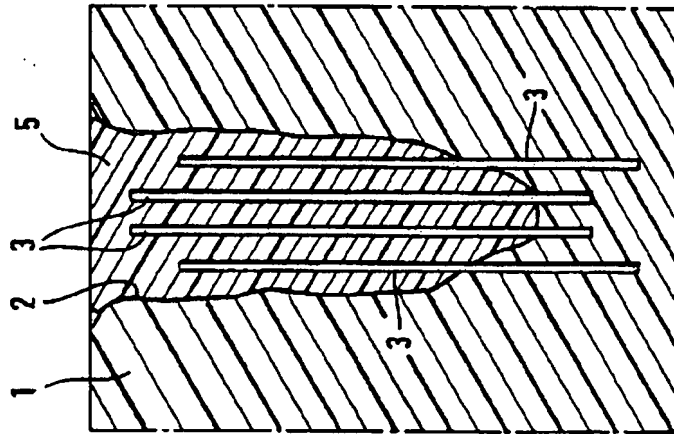


Fig. 2

【図3】

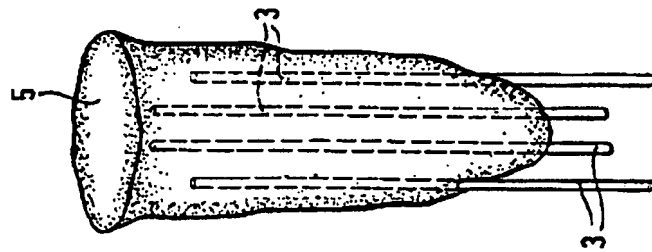
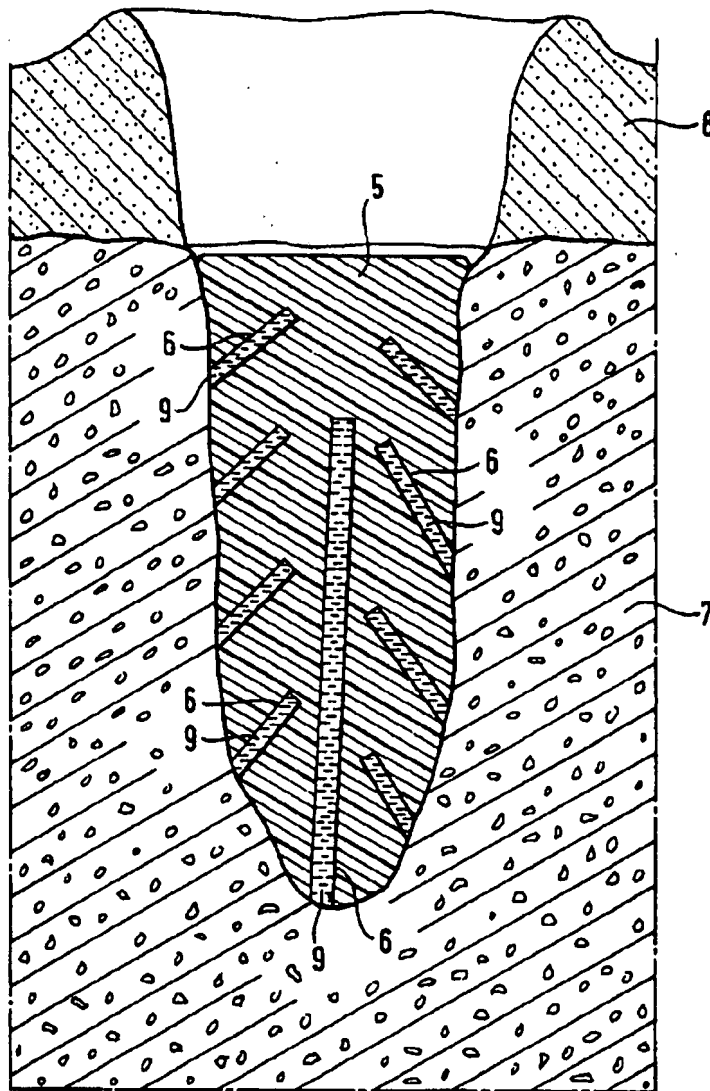
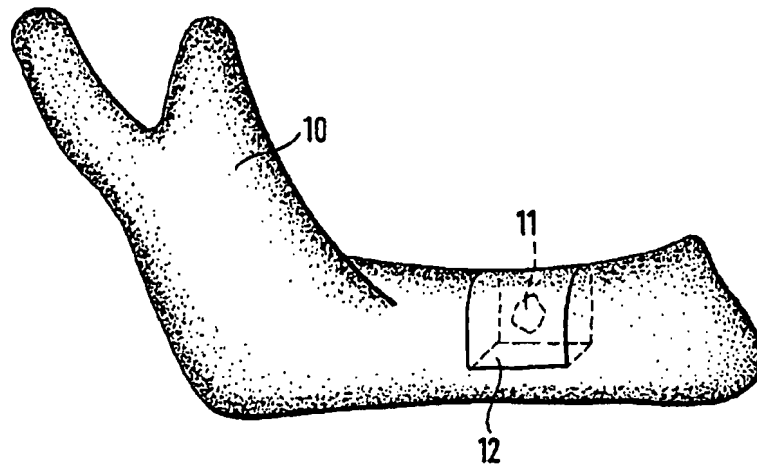


Fig. 3

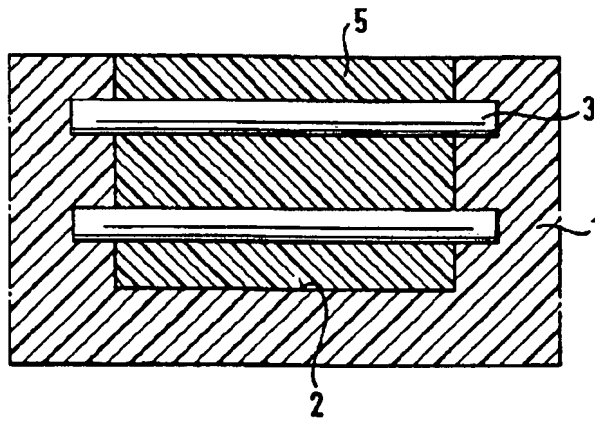
【図4】

**Fig. 4**

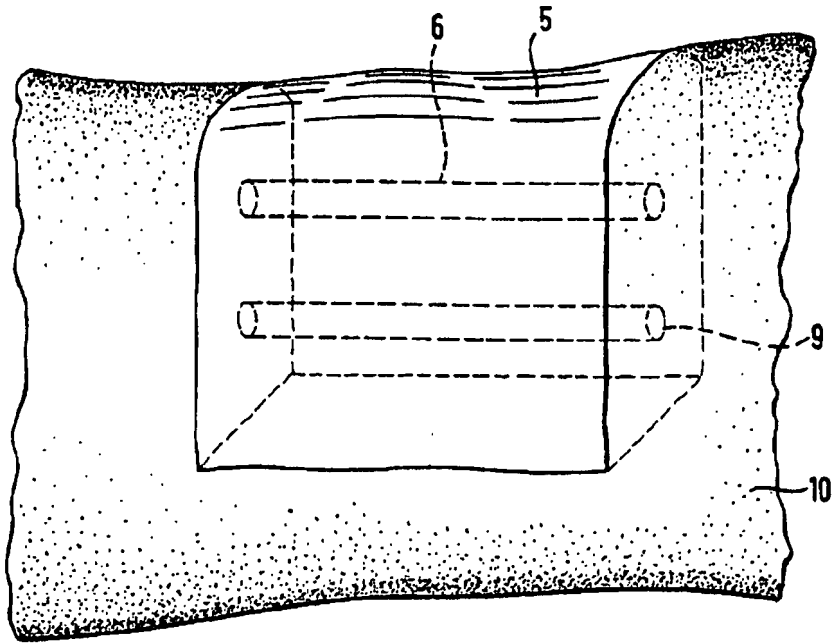
【図5】

**Fig. 5**

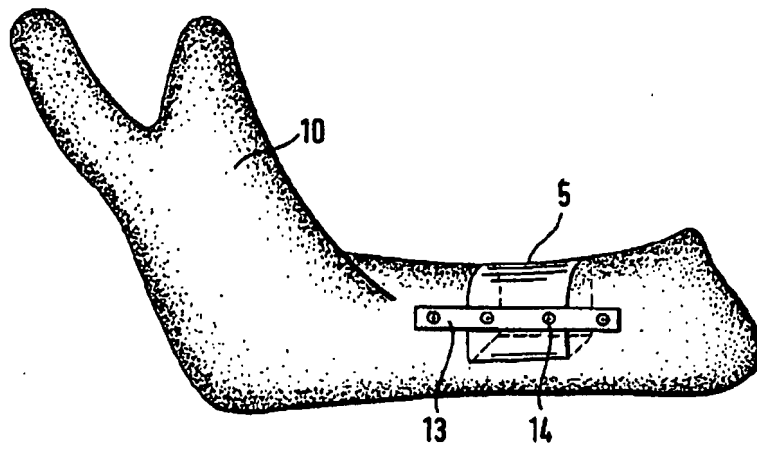
【図6】

**Fig. 6**

【図7】

**Fig. 7**

【図8】

**Fig. 8**

【図9】

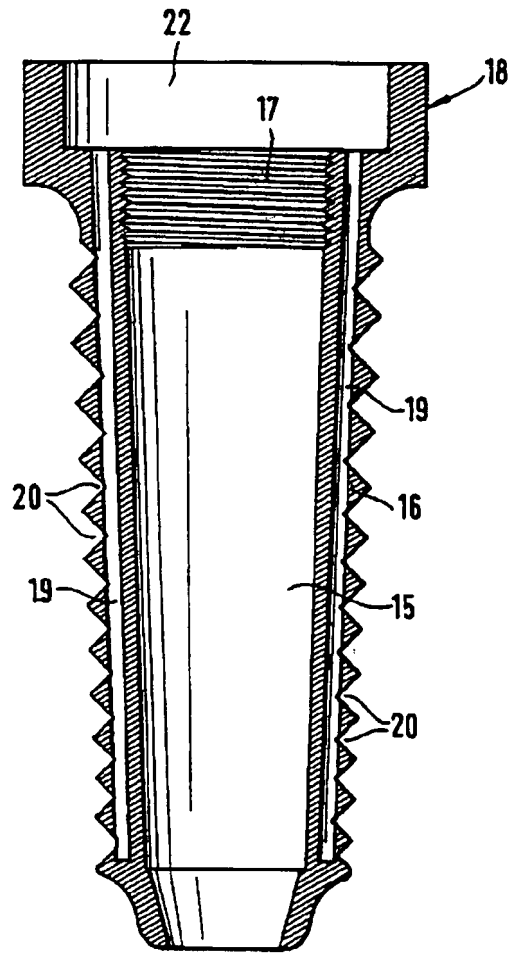


Fig. 9

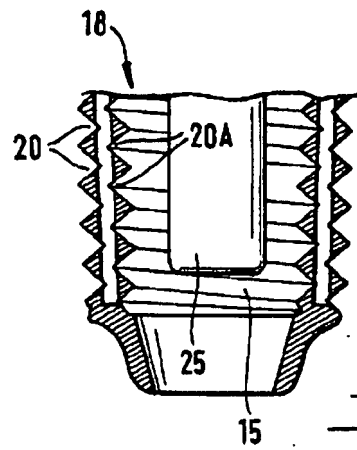
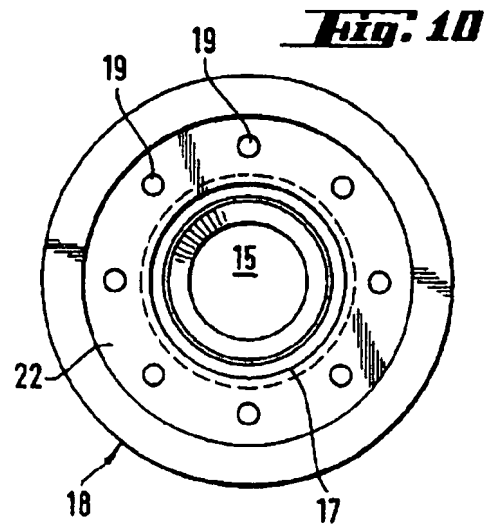
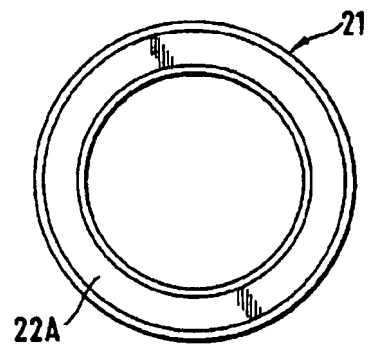


Fig. 9A

【図10】



【図11】

**Fig. 11**

【図12】

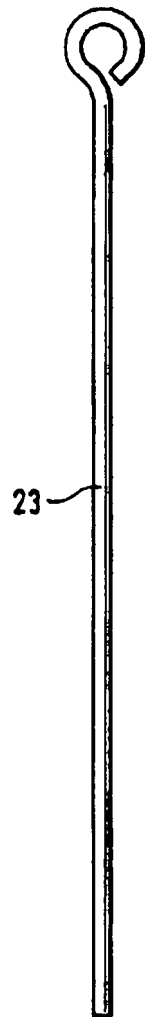
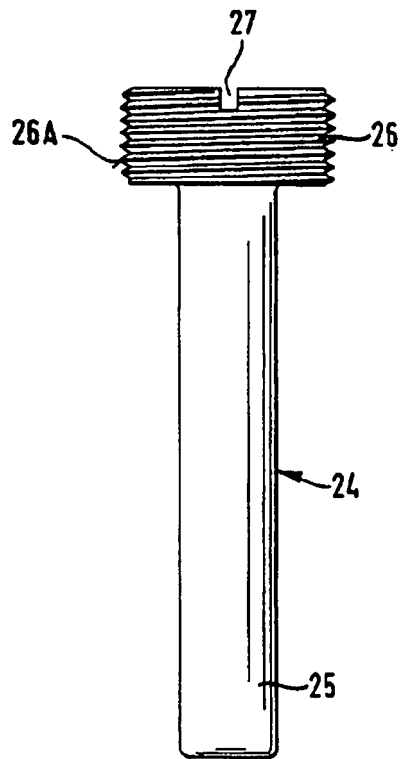
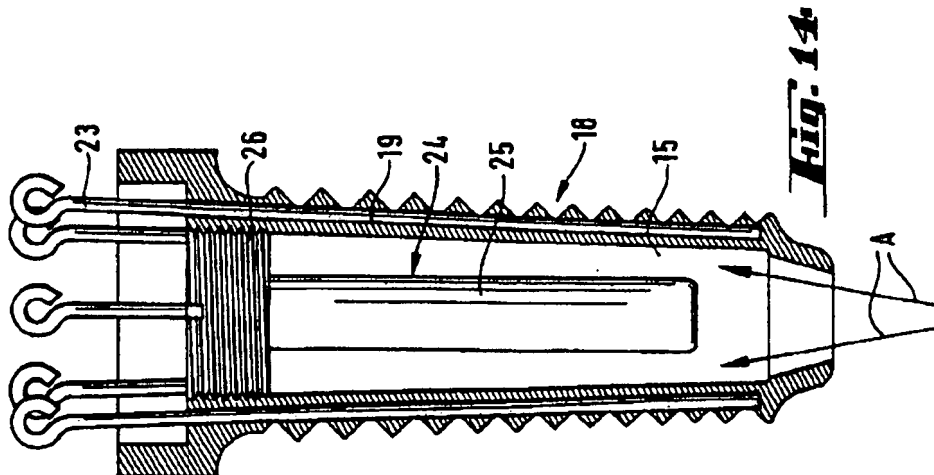


Fig. 12

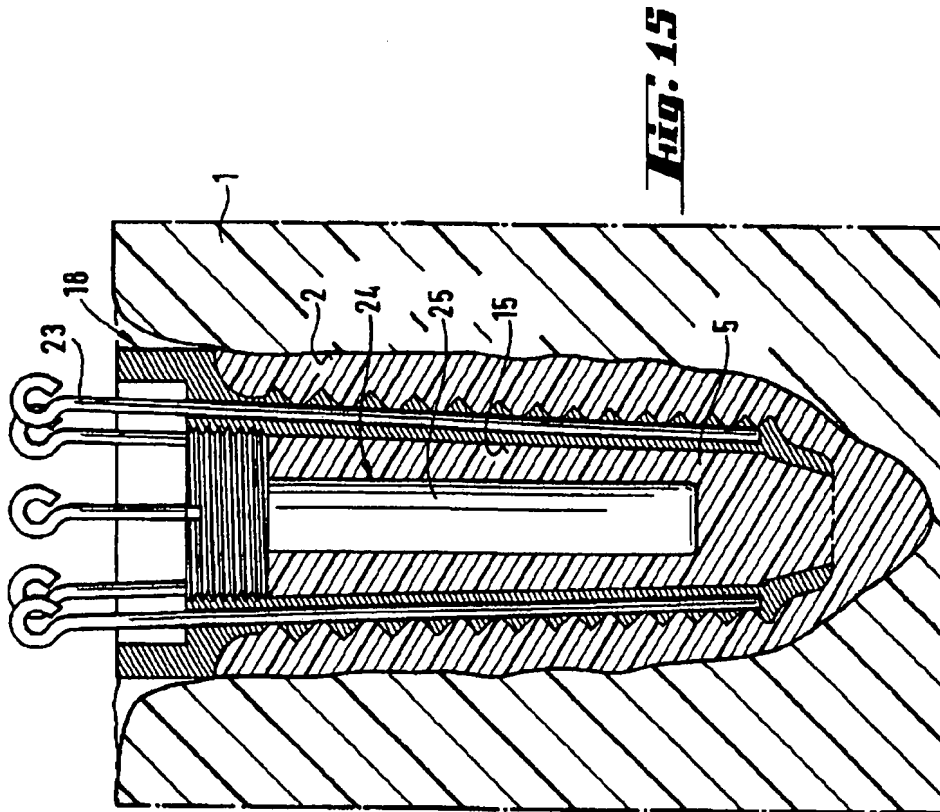
【図13】

**Fig. 13**

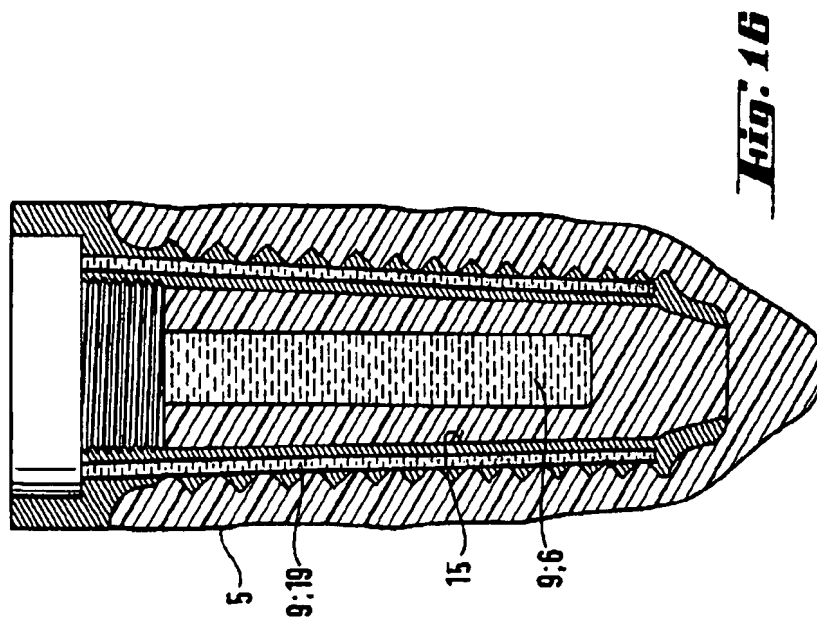
【図14】

**Fig. 14**

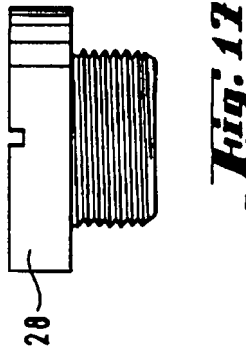
【図15】



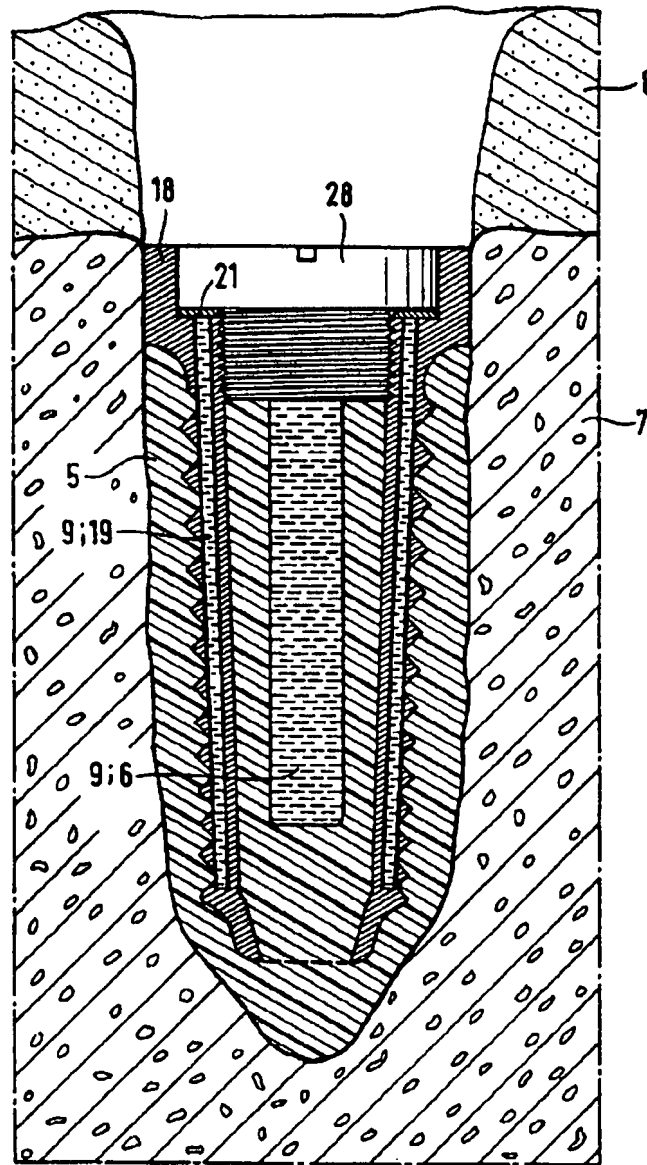
【図16】



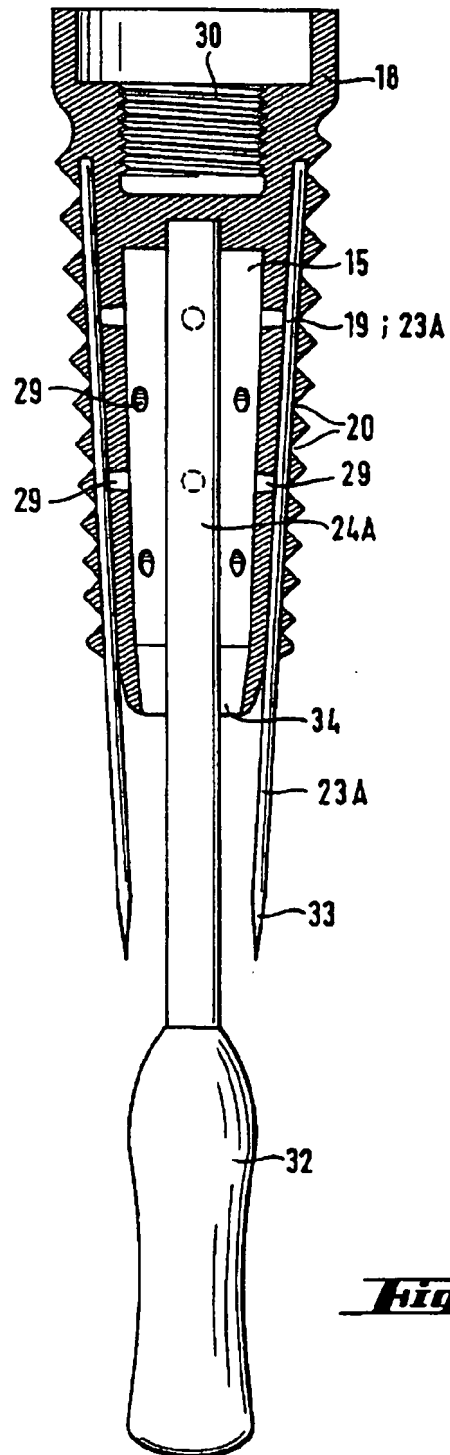
【図17】



【図18】

**Fig. 18**

【図19】

**Fig. 19**

【図20】

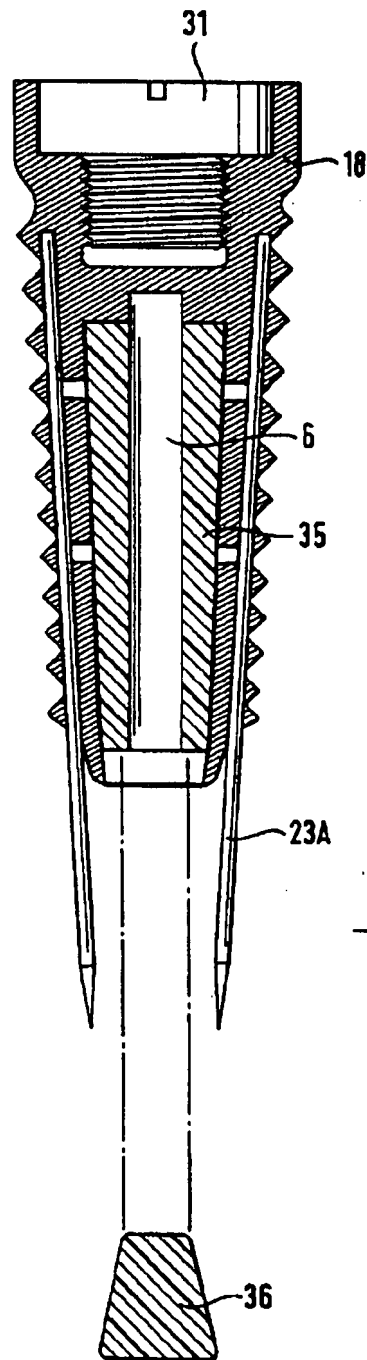
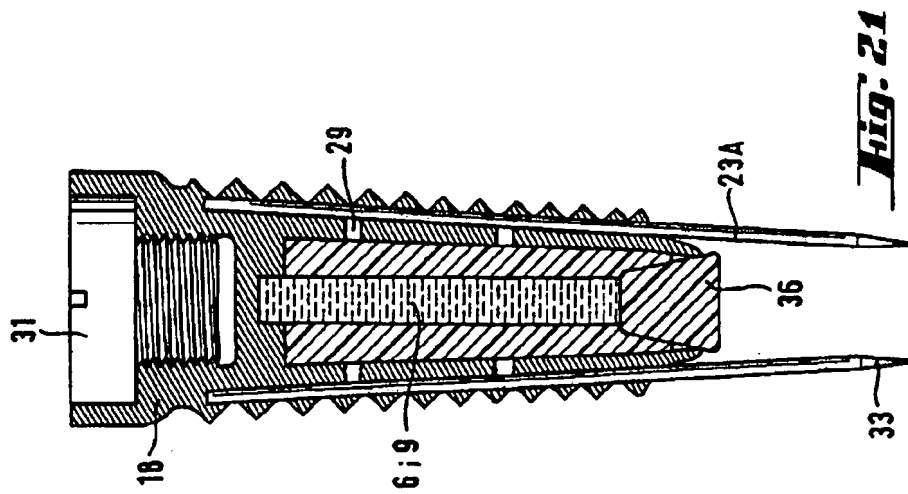
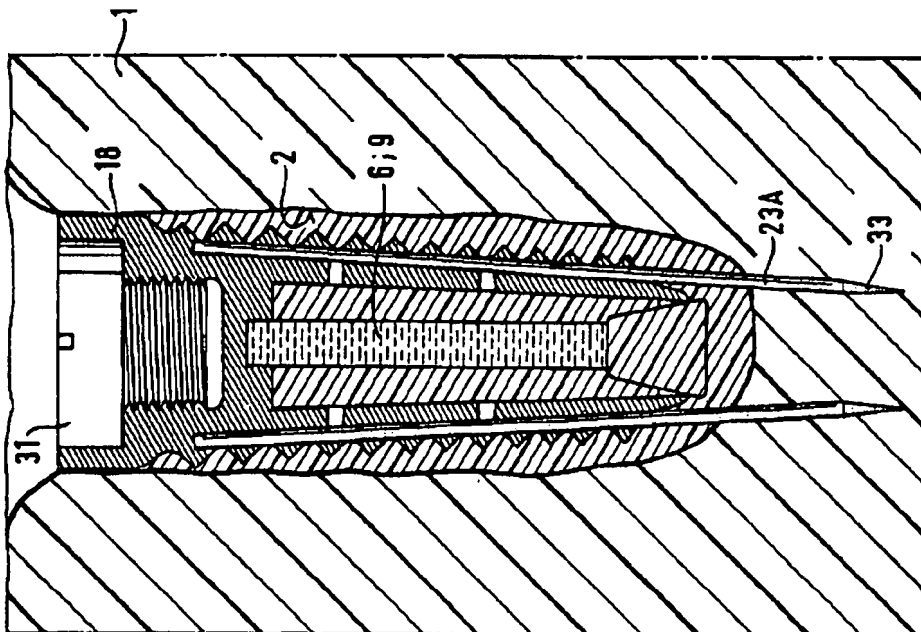


Fig. 20

【図21】

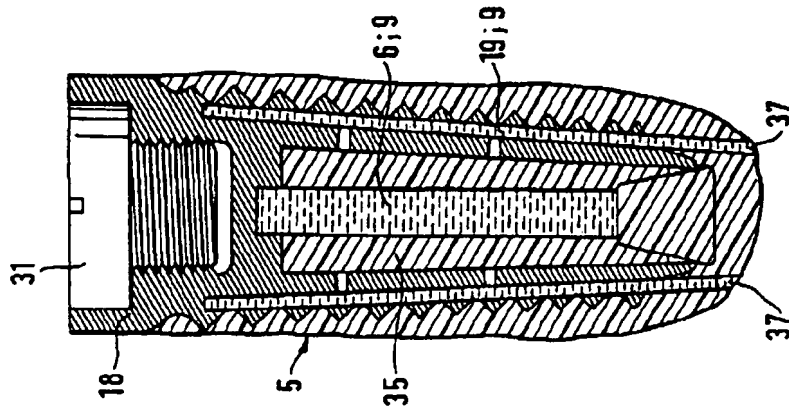


【図22】



【図23】

Fig. 23



【図24】

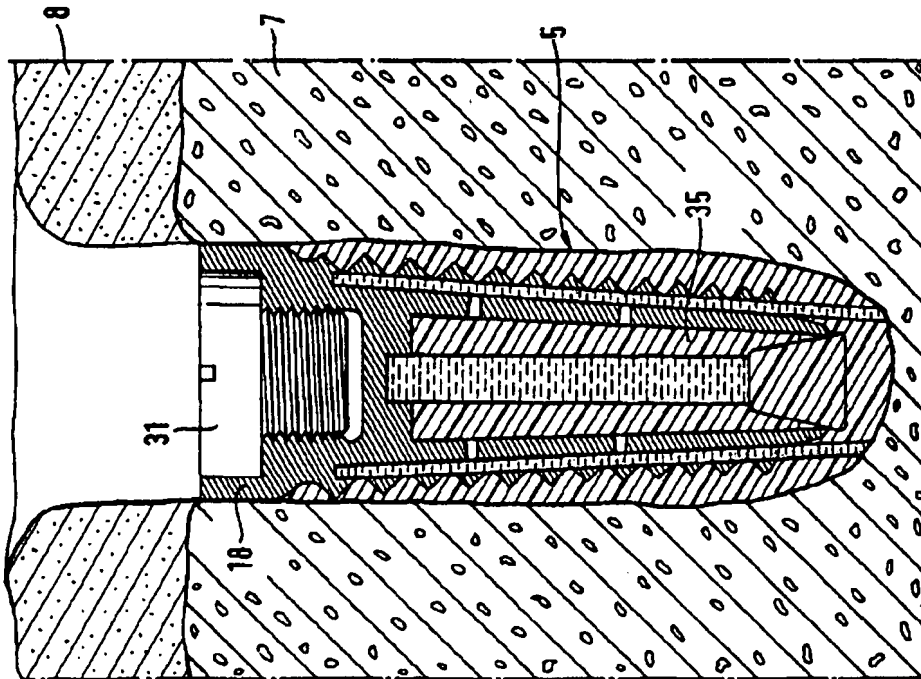
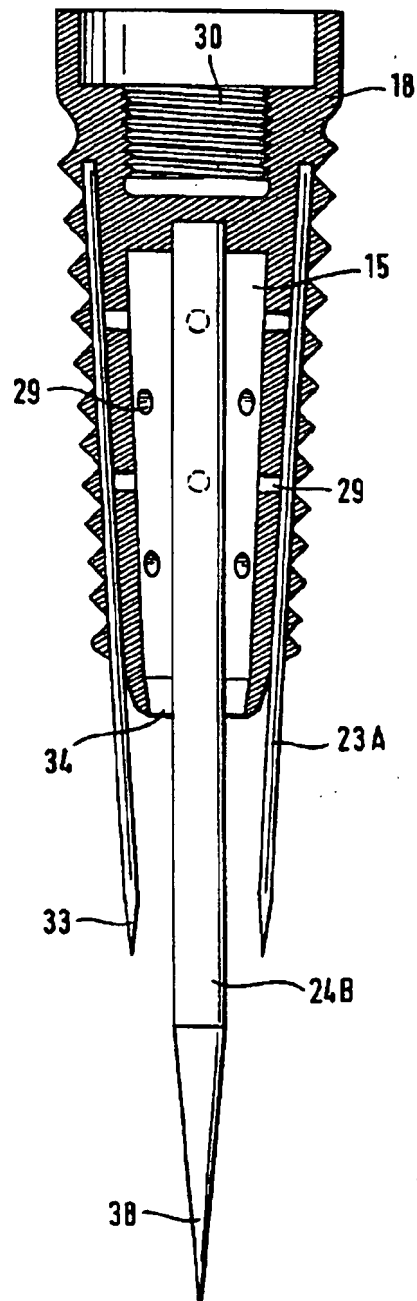
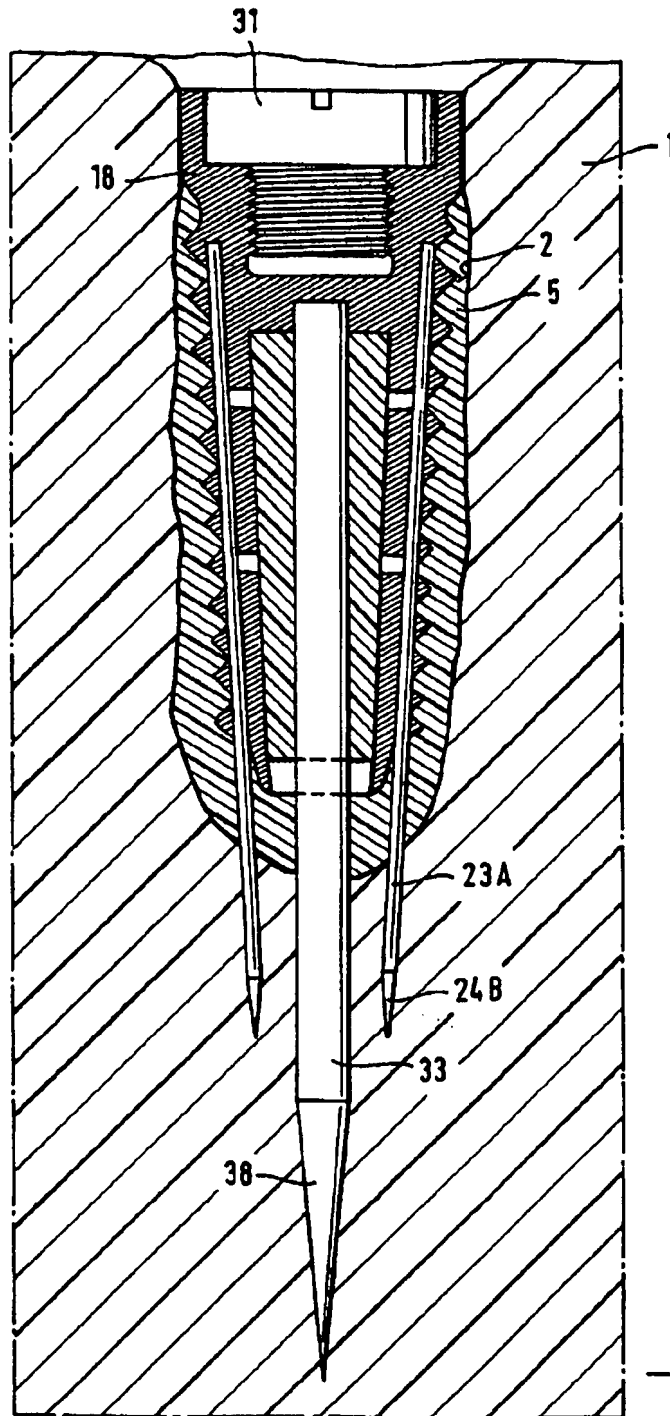


Fig. 24

【図25】

***Fig. 25***

【図26】

**Fig. 26**

【図27】

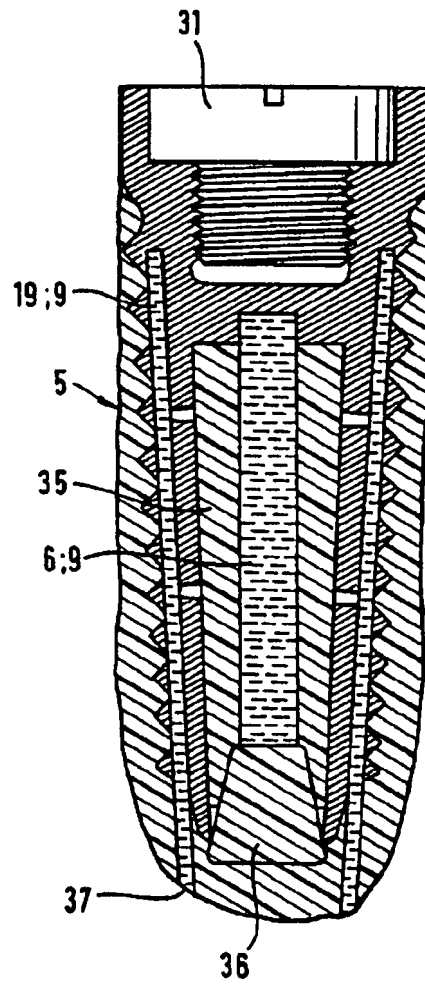


Fig. 27

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 96/05506		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61C8/00 A61C13/20 A61F2/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61C A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 26 58 716 A (ASHMAN) 14 July 1977 see the whole document ---	1,2,7
A	DE 44 32 831 A (SANGI) 28 September 1995 see the whole document ---	1,4-7,10
A	US 4 671 768 A (TON) 9 June 1987 see the whole document -----	1,4-7,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document has published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 April 1997		Date of mailing of the international search report 22.04.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3014		Authorized officer Raybould, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. appl. No.

PCT/EP 96/05506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2658716 A	14-07-77	AU 510599 B	03-07-80
		AU 2080076 A	29-06-78
		CA 1087801 A	21-10-80
		FR 2336115 A	22-07-77
		GB 1576418 A	08-10-80
		JP 52090187 A	28-07-77
		US 4199864 A	29-04-80
DE 4432831 A	28-09-95	AU 1019695 A	05-10-95
		CA 2134540 A	23-09-95
		FR 2717698 A	29-09-95
		GB 2287651 A	27-09-95
		IT MI950080 A	22-09-95
		JP 8010337 A	16-01-96
		US 5584688 A	17-12-96
US 4671768 A	09-06-87	NL 8204714 A	02-07-84
		AU 569051 B	21-01-88
		AU 2337484 A	05-07-84
		EP 0127662 A	12-12-84
		WO 8402264 A	21-06-84

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN

【要約の続き】

